

Infektsioosne mononukleosis

Eda Tamm¹

Infektsioosne mononukleosis (IM) on kliiniline sündroom, mille tekitajaks 90%-l juhtudest on gammaherpesviiruste perekonda kuuluv Epstein-Barri viirus (EBV). Ülejäänud juhtudel võivad haigust põhjustada tsütomegaloviirus, herpesviirus 6, toksoplasmoos, HIV ja adenoviirus. Esmase infektsiooni tüüpilisteks kliinilisteks sümptomiteks on palavik, farüngotonsilliit ja kaela lümfisõlmede suurenemine. Primaarse infektsiooni korral paljuneb viirus suu limaskestast ja tonsillide epiteelirakkudes, seejärel transpordivad nakatunud B-lümfotsüütid viirused verre ja retikuloendoteliaalse süsteemi elunditesse. Ägedat haigust iseloomustab viiruse suur sisaldus veres ja viiruse IgM-tüüpi kapsiidivastaste antikehade (VCA IgM) teke ning CD8+ T-lümfotsüütide rünnak EBVga nakatunud B-lümfotsüütide vastu. Tavaliselt piisab haiguse diagnoosimiseks tüüpilisest kliinilisest pildist ja sellest, et heterofiilsete antikehade test on positiivse tulemusega. Lisaks ägedale haigestumisele seostatakse EBVd mitmete pahaloomuliste kasvaja ning *sclerosis multiplex*'i tekkega. Immuunpuudulikkusega patsientidel võib EBV reaktiivatsioon organismis põhjustada raskekujulist infektsiooni või B-rakulise lümfoomi teket. Haigusel puudub spetsiifiline ravi ja profülaktika.

Infektsioosne mononukleosis (IM) on kliiniline sündroom, mille tekitajaks 90%-l juhtudest on gammaherpesviiruste perekonda kuuluv Epstein-Barri viirus (EBV). Ülejäänud juhtudel võivad haigust põhjustada tsütomegaloviirus, herpesviirus 6, toksoplasmoos, HIV ja adenoviirus, aga neid ei ole käesolevas ülevaates täpsemalt käsitletud.

EPIDEMIOLOOGIA

Seroepidemioloogilised uuringud on näidanud, et umbes 95% täiskasvanutest on EBVga nakatunud. See omakorda tähendab, et enamikul juhtudest kulgeb haigus sümptomite ilmnemiseta või tagasihoidlike kliiniliste nähtudega. Haigestumus on kõige suurem noorukieas, olles USAs 500 juhtu 100 000 inimaasta kohta ning haigestunutest olulisema osa moodustavad 15–24 aasta vanused noorukid ja noored täiskasvanud (1). Prospektiivsed uuringud kolledžiõpilaste seas näitasid, et näiteks levib neil haigus eeskätt suudlemise teel (2–4). Väga harvadel juhtudel võib nakatumine toimuda vereülekandega (5), elundi- (6) või tüvirakkude siirdamisega (7).

Nakkuse ülekande viis lapseas ei ole siiani selge. Arvatakse, et väikelapsed saavad nakkuse olmekontakti kaudu vanematelt või õdedelt-vendadelt, kes periooditi võivad eritada viirust sülje kaudu, ilma et neil

endil oleks nakkuse tunnuseid (8). Esimesel eluaastal on risk nakatuda väike, sest tõenäoliselt kaitsevad last emalt passiivselt saadud antikehad (1). Tütarlapsed ja noormehed haigestuvad võrdse sagedusega ja haigusel puudub sesoonsus.

PATOGENEES

Haiguse peiteperiood on kuni 6 nädalat, mille jooksul toimub viiruse paljunemine suuõõnes. EBV nakatab nii B-lümfotsüüte kui ka mandlite epiteelirakke (9). Suuõõnest kantakse viirused edasi perifeersesse verre, kust on viiruse koopiaid leitud juba 2 nädalat enne kliiniliste sümptomite teket. Haiguse algfaasile on iseloomulik suur viiruste sisaldus nii veres kui ka suuõõnes. Paralleelselt hakkab organism produtseerima IgM-tüüpi viiruse kapsiidi vastaseid antikehasid (VCA IgM) ning toimub intensiivne CD8+ T-lümfotsüütide ekspansioon EBVga nakatunud B-lümfotsüütide vastu (2). Viimastel on oluline roll EBV-infektsiooni kontrollis, mida kinnitab haiguse fulminantne kulgu T-lümfotsüütide funktsiooni häirega haigetel (10, 11). CD4+ T-lümfotsüütide arvu suurenemine on märkimisväärselt tagasihoidlikum (12).

VCA-vastased IgG antikehad tekivad pärast esimest haigusnädalat ja jäävad püsima aastakümneteks. Üha suuremat rolli haiguse kulul omistatakse NK-lümfo-

Eesti Arst 2017;
96(8):461–465

Saabus toimetusse:
19.12.2016
Avaldamiseks vastu võetud:
27.06.2017
Avaldatud internetis:
27.09.2017

¹ TÜ Kliinikumi lastekliinik,
TÜ Kliinilise meditsiini
instituudi lastekliinik

Kirjavahetajaautor:
Eda Tamm
eda.tamm@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
Epstein-Barri viirus,
noorukid, kapsiidivastased
antikehad, sümptomaatiline
ravi

tsüütidele, millega seostatakse rasket haiguse lõpet mitmete immuundefitsiitsete seisundite korral, mis on seotud T- ja NK-lümfotsüütide funktsiooni häirega (13, 14). Uuringud on näidanud, et NK-lümfotsüüdid aitavad kontrollida infektsiooni nii otseselt nakatunud rakke tsütolüüsides kui ka gammainterferooni vahendusel. 3–6 kuud pärast ägedat haigust CD8+ T-lümfotsüütide ja NK-lümfotsüütide arv normaliseerub (2).

Primaarse infektsiooni järel jääb viirus latentsses olekus persisteruma B-lümfotsüütidesse, kus viirus paljuneb ja periooditi eritub süljega, mille kaudu toimub ka nakkuse levik.

KLIIINILINE PILT

Kõige sagedasemateks mononukleoosi sümptomiteks on kurguvalu (95%), kaela lümfisõlmede suurenemine (80%), väsimus (70%), peavalu (50%), isutus (50%), palavik (47%) ja müalgia (45%) (2). Harvem on kirjeldatud kõhuvalu, põrna ja maksa suurenemist, iiveldust, oksendamist, petehhiaalset löövet suulael, periorbitaalset ja silmalugude turset. Hepatiit esineb 75%-l haigetest, kuid on enamasti subkliiniline (alkaalse fosfataasi (ALT) sisalduse suurenemine ilma ikteruse ja kõhuvaluta). Löövet esineb harva, kuid see tekib peamiselt nendel haigetel, keda ravitakse aminopenitsilliinidega ning seetõttu on aminopenitsilliinid raviks vastunäidustatud. Sekundaarse bakteriaalse infektsiooni lisandumisel on valikravim penitsilliin (15). Enamik sümptomitest kestab kuni 10 päeva, kuid väsimus ja kaela lümfisõlmede suurenemine võivad püsida vähemalt 3 nädalat. Ülemäärane väsimus võib kesta isegi 6 kuud ja kauem, kuid enamasti taastub hea enesetunne ja tegutsesijõud 2.–3. kuuks (16).

Haiguse kliiniline kulg võib olla varieeruv. Osal haigetest domineerivad farüngotonsilliidi nähud. Ameerika Ühendriikides kolledžiõpilaste seas korraldatud uuringus selgus, et 66-st algselt seronegatiivsest esmase EBV-infektsiooni diagnoosiga uuritavast kulges haigus 77%-l klassikalise kliinilise pildiga, 12%-l atüüpiliselt ja 1%-l sümptomeid ei esinenud (2).

Võrreldes noorukitega diagnoositakse lastel mononukleoosi oluliselt harvem. Väikelapsed saavad nakkuse tõenäoliselt piisnakkuse vahendusel asümptoomsetelt pereliikmetelt, kes eritavad viirust

väikeses koguses, ning ülekantav viiruskoopiate hulk võrreldes noorukitega, kes nakatuvad põhiliselt suudlemise teel, on oluliselt väiksem (17). Azzi ja kaasautorite korraldatud uuringud on näidanud, et väikelastelt on leitud oluliselt rohkem loomulike tappurrakkude (ingl *natural killer cells*, NK) retseptoreid. Arvatakse, et erinevused NK populatsioonides võivad mõjutada haiguse kulgu ja olla põhjuseks, miks noorukitel on haigus sagedamini ägeda haiguse sümptomitega ning lastel on haiguse kulg enamasti subkliiniline (18).

MONONUKLEOOSI TÛSISTUSED

Rasket komplikatsioonid on esmase IMi korral harvad ning neid esineb umbes 1%-l haigetest. Hematoloogilistest komplikatsioonidest on sagedasemad hemolüütiline aneemia, trombotsütopeenia, aplastiline aneemia, trombootilis-trombotsütopeeniline purpur või hemolüütilis-ureemiline sündroom ja DIK. Neuroloogilistest tüsistustest, mis esinevad 1–5%-l haigetest, on sagedasemad Guillaini-Barré sündroom, näonärvi halvatus, meningoentsefaliit, transversaalne müeliit, perifeerne neuriit, tserebelliit ja optiline neuriit. Ülejäänud väga harvad, kuid potentsiaalselt eluohtlikud tüsistused on põrna ruptuur ja ülemiste hingamisteede sulgus vastavalt 0,5%-l ja 1%-l juhtudest.

Kuigi EBV-infektsioon on üliharva fataalne, võivad esineda üksikud fulminantse kuluga haigusjuhud. EBV võib vallandada hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi (HFLH), mida kliiniliselt iseloomustavad kauakestev palavik, lümfadenopaatia, hepatosplenomegalia, lööve, maksa düsfunktsioon ja tsütopeenia (19, 20). Väikesel hulgal selle sündroomiga haigetest on leitud geneetilised defektid rakkude tsütotoksilisuse rajas ja häired põletikuvastase regulatsioonimehhanismides.

X-liitelise lümfoproliferatiivse sündroomiga patsientidel on haiguse kulg üliraske või isegi fataalne. Ellujäänutel võib kujuneda hüpogammaglobulineemia, B-rakuline lümfoom või mõlemad. Mutatsioonid geenis SH2D1A, mis vastutab haiguse tekke eest, takistavad normaalset rakkude surma, mille tagajärjel tekib CD8+ T-lümfotsüütide kontrollimatu proliferatsioon (21).

Immuunpuudulikkusega haigetel võib EBV reaktivatsioon organismis põhjustada rasket haiguse kulgu või B-rakulist

lümfoomi. Viirust seostatakse ka siirdamisjärgse lümfo proliferatiivse häirega.

EBV-infektsiooni seostatakse samuti eri tuumorite ja autoimmuunsete seisunditega (22). Mononukleoosi põdemine on Hodgkini lümfoomi (23) ja *sclerosis multiplex*'i tekke oluline riskitegur (24). Selle seose täpsed põhjused pole teada, kuid tõenäoliselt mängivad rolli nii organismi geneetilised kui ka keskkonnategurid ning EBV-infektsiooni kulu raskus (17).

DIAGNOOSIMINE

Infektsiooset mononukleoosi tuleks kahtlustada igal patsiendil, kes pöörduv arsti poole palaviku, farüngotonsilliidi ja kaela lümfisõlmede suurenemisega. Enamasti on lisaks haiguse kliinilisele pildile vajalik ka laboratoorne diagnostika. Tavaliseks laboratoorseks leiuks mononukleoosi korral on väljendunud lümfotsütoos (> 50% leukotsüütidest), mille puhul domineerivateks on nn atüüpilised ehk reaktiivsed lümfotsüüdid (25). Enamiku nendest lümfotsüütidest moodustavad CD8+ T-lümfotsüüdid. Vähemalt 10% reaktiivsete lümfotsüütide olemasolu ägepreparaadis on haiguse diagnoosimisel 75% tundlikkusega ja 92% spetsiifilisusega (26). Aminotransferaaside sisaldus seerumis võib olla suurenenud vanematel lastel ja noorukitel ning hüperbilirubineemiat tavaliselt ei esine.

Heterofiilsete antikehade määramine (*monospot*-test ehk Paul Bunneli test) on kõige vanem praktikas kasutatav mononukleoosi diagnoosimise meetod. Määratakse IgM-tüüpi antikehi, mis tekivad erütrotsüütide vastu EBV-infektsiooni puhuse immuunsüsteemi aktiveerumise käigus. Kahjuks ei teki umbes 40%-l alla 4aastastest lastest heterofiilseid antikehasid ning see muudab testi kasutamise selles vanuse-

rühmas ebausaldusväärseks (27). Lisaks ei ole test spetsiifiline ning võib anda positiivse tulemuse teiste patogeenide, pahaloomuliste kasvajate ja autoimmuunhaiguste korral. Samuti võivad heterofiilsed antikehad püsida aastaid ja seetõttu ei ole ägeda haiguse korral diagnostilise väärtusega (28). Vaatamata sellele peetakse klassikalise haiguskulu ja atüüpilise lümfotsütoosi korral positiivse tulemusega heterofiilsete antikehade testi mononukleoosi diagnoosimisel piisavaks.

Kõige spetsiifilisemad on ensüümimmuunmeetodil viiruse kapsiidivastaste antikehade (VCA IgM, IgG) ja viiruse tuuma antigeneeni vastaste antikehade (EBNA-1 IgG) määramine. VCA IgM-tüüpi antikehad on positiivse tulemusega 75%-l ägeda haigusega patsientidest (2). Tsütomegalovirusinfektsiooni korral võivad esineda ka valepositiivsed testitulemused (29). Kõigil haigetel tekivad VCA IgG-tüüpi antikehad, mistõttu saab nende määramisega kõige paremini kinnitada põetud infektsiooni. EBNA-1 antikehad tekivad aeglaselt ja need ei ole määratavad varem kui 90 päeva haiguse algusest. Nende antikehade olemasolu võimaldab välistada esmase EBV-infektsiooni (vt tabel 1).

Viiruse isoleerimine suuõõne sekreedist koekultuuril on võimalik, kuid rutiinselt laborites mittekasutatav. Molekulaardiagnostilisi meetodeid (RT-PCR) rakendatakse enamasti viiruse kvantitatiivseks määramiseks immuunpuudulikkusega haigetel ja üksikute komplitseeritud haigusjuhtude korral.

Kuna HIV-positiivsetel ägeda serokonversiooni faasis olevatel haigetel sarnanevad kliinilised sümptomid mononukleosisiga ning arvestades Eestis jätkuvat HIV-epideemiat, tuleks kõiki mononukleosisiga noorukeid testida HIV suhtes.

Tabel 1. Epstein-Barr viiruse vastased antikehad seerumis sõltuvalt infektsiooni faasist mononukleoosi korral.

| | IgM-tüüpi heterofiilsed antikehad (<i>monospot</i> -test) | VCA-IgG | VCA-IgM | EBNA |
|------------------------|--|------------|------------|------------|
| Nakatamata | negatiivne | negatiivne | negatiivne | negatiivne |
| Äge infektsioon | positiivne | positiivne | positiivne | negatiivne |
| Hiljutine infektsioon | positiivne | positiivne | +/- | +/- |
| Läbipõetud infektsioon | +/- | positiivne | negatiivne | positiivne |

VCA-IgG – IgG-tüüpi viiruse kapsiidi vastased antikehad; VCA-IgM – IgM-tüüpi viiruse kapsiidi vastased antikehad, EBNA – tuuma antigeneeni vastane antikeha

RAVI

Tõendus põhised ravisoovitused IMi korral puuduvad. Tegemist on suhteliselt sageli esineva haigusega, mille ravi on enamasti sümptomaatiline. Palaviku alandajadena, kurguvalu ja üldise halva enesetunde leevendajadena kasutatakse paratsetamooli ja mittesteroidsed põletikuvastaseid aineid. Vajalik on adekvaatne vedeliku tarbimine, toitumine ja puhkerežiim.

Kindlasti tuleks vältida aminopenitsilliinide kasutamist, kuna suuremal osal haigetest tekib ravimite manustamise ajal lööve. Kui varem arvati, et aminopenitsilliinide kasutamisel tekib lööve 80–100%-l haigetest, siis viimased uuringud on pigem näidanud, et selliste haigete hulk on tõenäoliselt väiksem (30, 31). Lööbe tekkepõhjus pole siiani päris selge, kuid välja on pakutud 2 võimalikku teooriat: suuremal osal haigetest on tegemist transitoorse ja reversiibli immuunolerantsuse kadumisega ning väiksemal osal haigetest kujuneb tõeline ja püsiv hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioon aminopenitsilliinide suhtes (32).

Lühiajalist kortikosteroidravi on kasutatud tonsillide hüpertroofiast tingitud ülemiste hingamisteede obstruktsiooni, massiivse splenomegalia, müokardiidi, hemolüütilise aneemia ja HFLH korral (1, 33). Juhuslikustatud uuringuid hormoonravi tõhususe kohta nende seisundite korral on avaldatud vähe.

Kuigi paljud nukleosiidide analoogid (atsükloviir, pentsükloviir, valatsükloviir) on *in vitro* näidanud EBV-vastast toimet, pole nende kliiniline tõhusus mononukleoosi ravis tõestatud (34–36). See on ka mõistetav, kuna haiguse ägedas perioodis ei mängi suuremat rolli mitte niivõrd viiruse paljunemine (mida peaks mõjutama antiviraalne ravi), vaid oluline on organismi immuunvastus infektsioonile.

Põrna ruptuuri ohu tõttu tuleks vältida kehalist kontakti nõudvaid spordialasid (pallimängud jts) 1 kuu jooksul alates haiguse algusest. Aktiivselt spordiga tegelevatel patsientidel kulub kuni 3 kuud, et taastuks enne haigestumist olnud sooritusvõime.

PROFÜLAKTIKA

Tõhusa vaktsiini väljatöötamist on takistanud piiratud teadmised viiruse bioloogiast ja immunoloogiast, samuti vähesed kogemused immuunkomprimeeritute

vaktsineerimisel. Praeguseks on välja töötatud rekombinantne EBV kapsiidi valku glükoproteiini 350 sisaldav vaktsiin, millega korraldatud uuringud on näidanud vaktsiini ohutust ja immunogeensust. Küll ei hoia vaktsiin ära haigestumust, kuid leevendab haiguse kliinilisi sümptomeid (22).

Hiljuti Grimmi jt läbiviidud prospektiivne uuring USA üliõpilastel näitas, et glükoproteiin 350 vastaste antikehade hulk seerumis korreleerus pöördvõrdeliselt haiguskulu raskusega (4). See tulemus toetab veelgi uuringus oleva rekombinantse vaktsiini perspektiivikust EBV-infektsiooni profülaktikas.

TULEVIKUSUUNDUMUSED

Edaspidi on vaja välja töötada nii tõhus vaktsiin kui ka spetsiifiline antiviraalne ravim. Vaktsiin peaks suutma ära hoida infektsioosse mononukleoosi, *sclerosis multiplex*'i, EBV-positiivse Hodgini lümfoomi ja teiste EBVga seotud haiguste tekke või peaks muuma nende haiguste või seisundite kulgu (33, 34). Samuti on oluline kindlaks teha, missugused geneetilised, immunoloogilised ja/või keskkonnategurid mõjutavad haiguse raskust ning soodustavad viirusega seotud autoimmuunsete haiguste ja ka kasvajate teket.

AUTORITE HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvikonflikt seoses artiklis käsitletud teemaga.

SUMMARY

Infectious mononucleosis, EBV infection

Eda Tamm¹

Infectious mononucleosis is a clinical syndrome that is most commonly associated with primary Epstein-Barr virus (EBV) infection. The disease is characterized by fever, pharyngotonsillitis and cervical lymph node enlargement. EBV transmission occurs through exposure to infected saliva, often as a result of kissing. During the incubation period virus replication first occurs in the oropharynx followed by viremia. The acute illness is characterized by high viral loads in the oral cavity and blood accompanied by the production of immunoglobulin M antibodies against the

¹ Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Eda Tamm
eda.tamm@kliinikum.ee

Keywords:
Epstein-Barr virus,
diagnosis, serology,
treatment

EBV viral capsid antigen and extraordinary expansion of CD8+ lymphocytes directed against EBV-infected B-cells. Besides causing acute illness, EBV is associated especially with Hodgkin lymphoma, various cancers and multiple sclerosis.

There is no licensed vaccine for prevention and no specific antiviral treatment.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010;362:1993–2000.
- Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis* 2013;207:80–8.
- Crawford DH, Macsween KF, Higgins CD, et al. A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:276–82.
- Grimm JM, Schmeling DO, Dunmire SK, et al. Prospective studies of infectious mononucleosis in university students. *Clin Transl Immunology* 2016;5:e94.
- Gerber P, Walsh JH, Rosenblum EN, Purcell RH. Association of EB-virus infection with the post-perfusion syndrome. *Lancet* 1969;1:593–5.
- Hanto DW, Frizzera G, Purtilo DT, et al. Clinical spectrum of lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients and evidence for the role of Epstein-Barr virus. *Cancer Res* 1981;41:4253–61.
- Shapiro RS, McClain K, Frizzera G, et al. Epstein-Barr virus associated B cell lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation. *Blood* 1988;71:1234–43.
- Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infections in families: the role of children with infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 1986;154:842–50.
- Wang X, Kenyon WJ, Li Q, Mullberg J, Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr virus uses different complexes of glycoproteins gH and gL to infect B lymphocytes and epithelial cells. *J Virol* 1998;72:5552–8.
- Palendira U, Low C, Chan A, et al. Molecular pathogenesis of EBV susceptibility in XLP as revealed by analysis of female carriers with heterozygous expression of SAP. *PLoS Biol* 2011;9:e1001187.
- Rigaud S, Fondaneche MC, Lambert N, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature* 2006;444:110–4.
- Long HM, Chagoury OL, Leese AM, et al. MHC II tetramers visualize human CD4+ T cell responses to Epstein-Barr virus infection and demonstrate atypical kinetics of the nuclear antigen EBNA1 response. *J Exp Med* 2013;210:933–49.
- Menasche G, Feldmann J, Fischer A, de Saint Basile G. Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis. *Immunol Rev* 2005;203:165–79.
- Parvaneh N, Filipovich AH, Borkhardt A. Primary immunodeficiencies predisposed to Epstein-Barr virus-driven haematological diseases. *Br J Haematol* 2013;162:573–86.
- Balfour HH Jr, Holman CJ, Hokanson KM, et al. A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 2005;192:1505–12.
- Macsween KF, Higgins CD, McAulay KA, et al. Infectious mononucleosis in university students in the United Kingdom: evaluation of the clinical features and consequences of the disease. *Clin Infect Dis* 2010;50:699–706.
- Balfour HH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunology* 2015;4:e33.
- Azzi T, Lunemann A, Murer A, et al. Role for early-differentiated natural killer cells in infectious mononucleosis. *Blood* 2014;124:2533–43.
- Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:127–31.
- Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol* 2010;20:93–105.
- Nagy N, Klein E. Deficiency of the proapoptotic SAP function in X-linked lymphoproliferative disease aggravates Epstein-Barr virus (EBV) induced mononucleosis and promotes lymphoma development. *Immunol Lett* 2010;130:13–8.
- Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:193–209.
- Hjalgrim H, Smedby KE, Rostgaard K, et al. Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma. *Cancer Res* 2007;67:2382–8.
- Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One* 2010;5.
- Ebell MH, Call M, Shinholser J, Gardner J. Does this patient have infectious mononucleosis?: the rational clinical examination systematic review. *JAMA* 2016;315:1502–9.
- Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 2004;70:1279–87.
- Horwitz CA, Henle W, Henle G, et al. Clinical and laboratory evaluation of infants and children with Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis: report of 32 patients (aged 10–48 months). *Blood* 1981;57:933–8.
- Blake JM, Edwards JM, Fletcher W, McSwiggan DA, Pereira MS. Measurement of heterophil antibody and antibodies to EB viral capsid antigen IgG and IgM in suspected cases of infectious mononucleosis. *J Clin Pathol* 1976;29:841–7.
- Guerrero-Ramos A, Patel M, Kadakia K, Haque T. Performance of the architect EBV antibody panel for determination of Epstein-Barr virus infection stage in immunocompetent adolescents and young adults with clinical suspicion of infectious mononucleosis. *Clin Vaccine Immunol* 2014;21:817–23.
- Hocqueloux L, Guinard J, Buret J, Causse X, Guigon A. Do penicillins really increase the frequency of a rash when given during Epstein-Barr Virus primary infection? *Clin Infect Dis* 2013;57:1661–2.
- Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics* 2013;131:e1424–7.
- Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-induced rash in patients with infectious mononucleosis. *Ann Pharmacother* 2017;51:154–62.
- Kagoya Y, Hangaishi A, Takahashi T, Imai Y, Kurokawa M. High-dose dexamethasone therapy for severe thrombocytopenia and neutropenia induced by EBV infectious mononucleosis. *Int J Hematol* 2010;91:326–7.
- Balfour HH Jr, Hokanson KM, Schacherer RM, et al. A virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis. *J Clin Virol* 2007;39:16–21.
- Hoshino Y, Katano H, Zou P, et al. Long-term administration of valacyclovir reduces the number of Epstein-Barr virus (EBV)-infected B cells but not the number of EBV DNA copies per B cell in healthy volunteers. *J Virol* 2009;83:11857–61.
- Jenson HB. Virologic diagnosis, viral monitoring, and treatment of Epstein-Barr Virus infectious mononucleosis. *Curr Infect Dis Rep* 2004;6:200–7.